



DEUTSCHES
KINDERSCHMERZZENTRUM

Tumorschmerztherapie

Referent: Prof. Dr. Boris Zernikow

Datteln, 14.03.2024



Ursachen von Tumorschmerzen

Diagnostisch bedingte Schmerzen

- Lumbalpunktion
- Knochenmarkspunktion
- Biopsie
- Venenpunktion

Tumorbedingte Schmerzen

- Knochenschmerzen
- neuropathische Schmerzen
- viszerale Schmerzen

Therapie bedingte Schmerzen

- Mukositis
- periphere Polyneuropathie
- postoperative Schmerzen
- Phantomschmerzen

Tumorassoziierte Schmerzen

- z.B. Postzosterneuralgie

Besonderheiten in der Pädiatrischen Onkologie



- Invasive Eingriffe >> Therapie >> Tumor
 - Gibt es einen verlässlichen analgetischen anaesthesiologischen Standard für LP/KMP? Auch im Krankheitsfall?
 - initiale Traumatisierung = langfristige Folgen
 - höherer Analgetikabedarf bei Folgeeingriffen
 - höhere Rate von frustranen Analgosedierungen
- Ursache: Krankheitsentitäten und Therapie
 - mesenchymale statt epitheliale Krebserkrankungen
 - akute Leukämien und Hirntumoren statt Mamma CA und Colon CA
 - hohe Heilungsrate bei aggressiver Therapie



Tumorschmerztherapie

„TOTAL PAIN“

- Physisch
- Psychisch
- Sozial
- Spirituell



Dame Cicely Saunders (1918-2005)



Schmerzprävalenz am Lebensende

	Alle	Dangel Polen N=160	Drake Austral. N=30	Goldman UK N=152	Hongo Japan N=28	Wolfe USA N=103	Hechler BRD N=48
Schmerzen	75%	84%	53%	92%	75%	82%	73%
Appetitmangel	72%						
Müdigkeit	65%						
Erbrechen	56%						
Atemnot	55%						
Verstopfung	47%						



Leiden

Pritchard. Pediatrics 2008;121:e1301-9

- Solide Tumore > Hirntumore > Leukämien, 57% zuhause
- Kinder mit Hirntumoren hatten die meisten Symptome

- LEID letzte 7 Tage
 - Schmerz (67%) > Verhaltensänderungen (54%) > nicht essen (29%) > Aussehen (29%) > Dyspnoe (29%)
- LEID letzter Lebenstag
 - Verhaltensänderungen (60%) > Dyspnoe (56%) > Schmerz (40%) > Aussehen (27%)
- Am hilfreichsten
 - Analgetika und Anxiolytika
 - Kompetenz
 - Zeit

WHO Empfehlungen



B. Zernikow^{1,2} · C. Schiessl³ · C. Wamsler¹ · G. Janßen⁴ · N. Griebinger³ · R. Fengler⁵
F. Nauck⁶

¹ Vodafone-Stiftungsinstitut für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke · ² Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Münster · ³ Anästhesiologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen · ⁴ Klinik für Kinderhämatologie, -onkologie und -immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf · ⁵ Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Freie Universität Berlin · ⁶ Zentrum für Palliativmedizin, Malteser-Krankenhaus der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie

Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) und des Vodafone-Stiftungsinstituts für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Universität Witten/Herdecke (IKP)



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE

www.DerSchmerz.de



WHO-Stufenschema



Stratifiziertes Vorgehen

starke bis sehr starke Schmerzen

3
starkes Opioid
+/- Nichtopioid
+/- Adjuvans

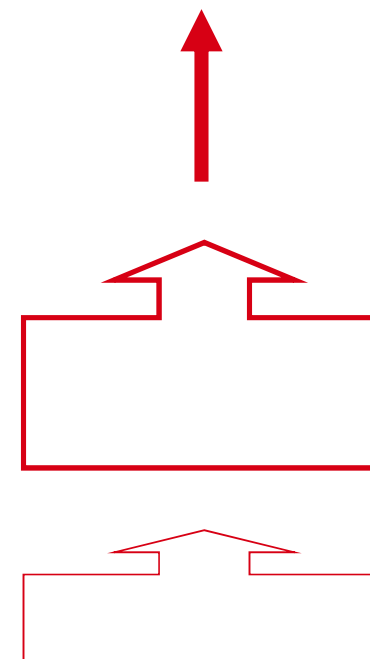
mittelstarke Schmerzen

2
schwaches Opioid
+/- Nichtopioid
+/- Adjuvans

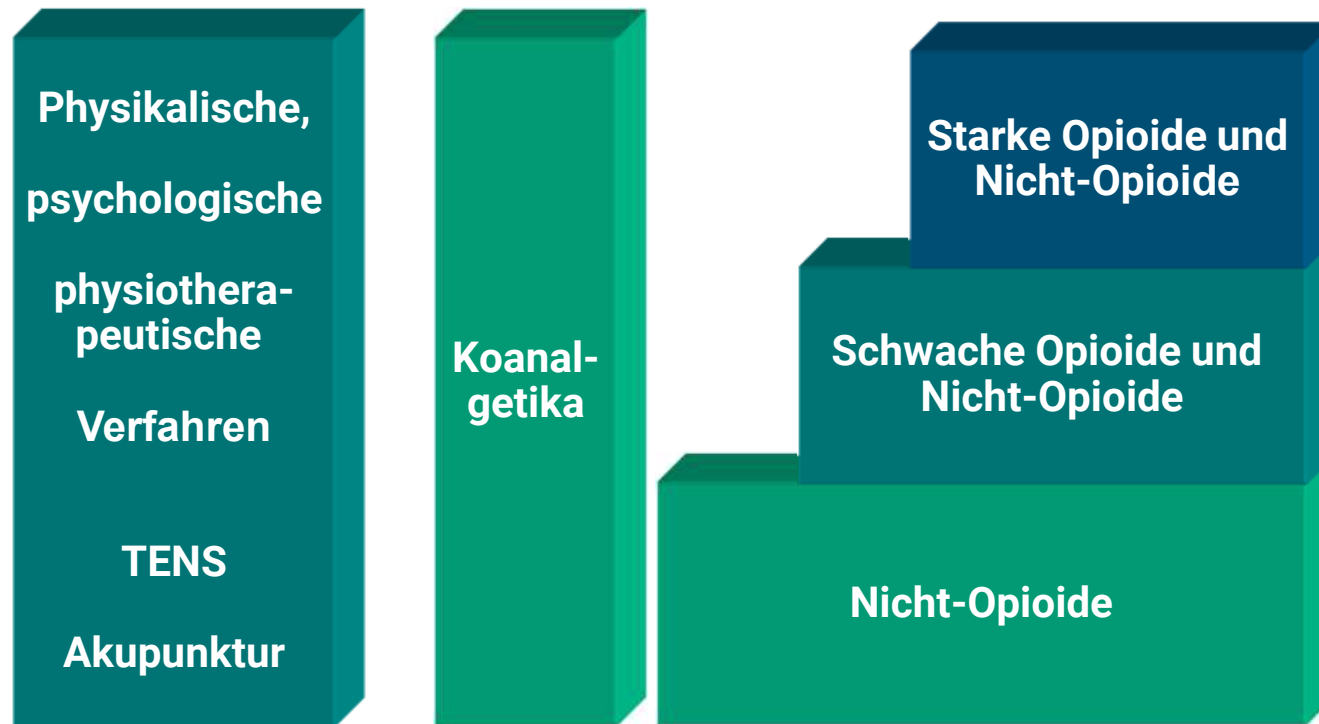
schwache Schmerzen

1
Nichtopioid
+/- Adjuvans

Vorgehen bei Therapieversagen



WHO Stufenschema





Grundsätze der Tumorschmerztherapie

MEDIKAMENTÖSE TUMORSCHMERZTHERAPIE (WHO-GUIDELINES)

- „By the ladder“
- „By the clock“
- „By mouth“/„By Skin“
- „For the individual“
- „Attention to detail“





2021

Guidelines on the management of chronic pain in children



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



Verlässliche Informationen

Association for
Paediatric
Palliative
Medicine

[Home](#) | [About APPM](#) | [Events](#) | [Training](#) | [Guidelines & Resources](#) | [PPM](#)



The Association for Paediatric Palliative Medicine



Formulary
6th edition
2024



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE

Wichtige Medikamente in der Schmerztherapie



- „klassische“ Analgetika
 - Nicht-Opioid-Analgetika „NOPA“
 - Opioid-Analgetika
- Koanalgetika
 - Antidepressiva
 - Antikonvulsiva
 - Muskelrelaxantien
 -
- Begleitmedikamente zur Prophylaxe und Therapie von
 - Ulzera
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Obstipation

**The Association for
Paediatric Palliative
Medicine**



**Formulary
6th edition
2024**

Nicht-Opioid Analgetika NOPA



- Nichtsaure antipyretische Analgetika
 - Anilinderivate Paracetamol
 - Pyrazolderivate Metamizol
- Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika (non-steroidal anti-inflammatory drugs NSAID)
 - Arylpropionsäurederivate: Ibuprofen
 - Arylessigsäurederivate Diclofenac
- Selektive COX-2-Hemmer
 - Celecoxib, Rofecoxib u.a.

**The Association for
Paediatric Palliative
Medicine**



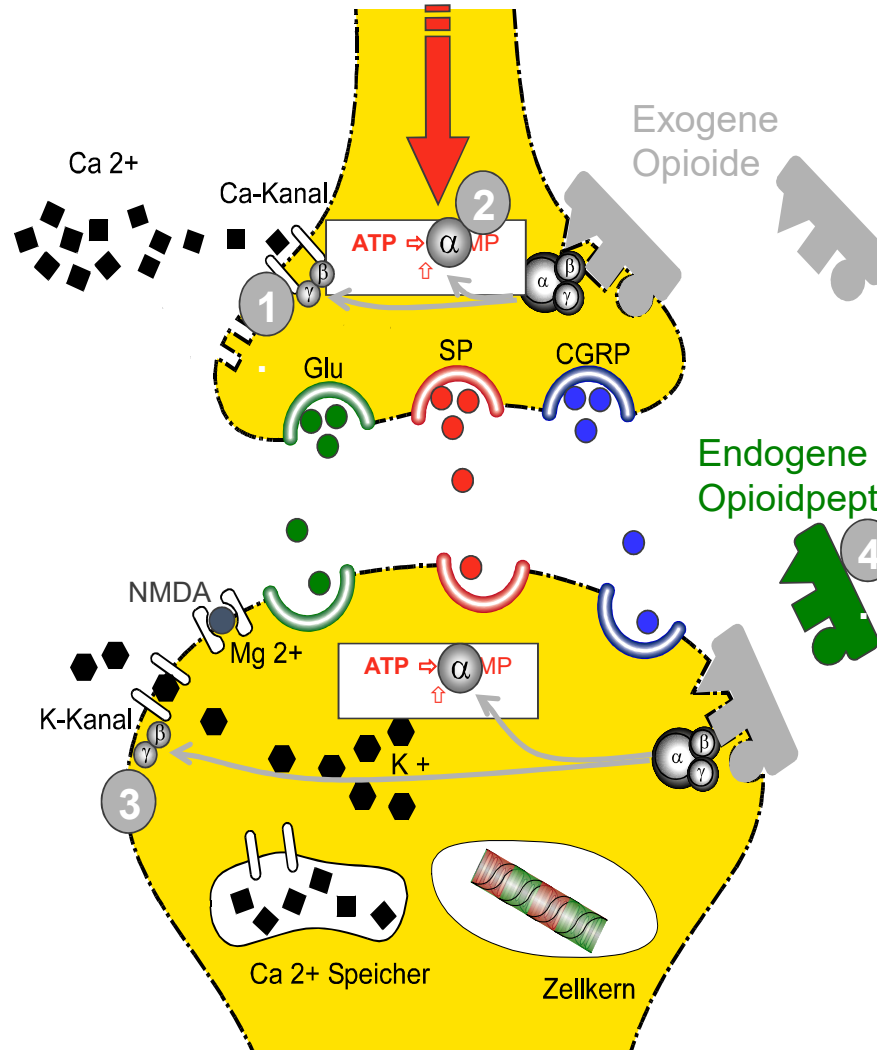
**Formulary
6th edition
2024**

Opioide





Wirkung von Opioiden im Rückenmark





WHO Stufe II/III:

OPIOID-REZEPTOREN UND LIGANDEN

$\mu_{1,2}$	δ	κ
OP3	OP1	OP2
Analgesie (spinal)	Analgesie (spinal)	Analgesie (spinal)
Euphorie		Dysphorie
Atemdepression		Sedierung
Phys. Abhängigkeit		Psychotomimet. Abhängigkeit
Bradycardie		Miosis
Pruritus, Motilitästhemmung		
Übelkeit, Erbrechen		
Miosis		



Opioide

BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

- **Affinität**
 - Fähigkeit einer Substanz an einen Rezeptor zu binden und einen mehr oder weniger stabilen Komplex zu bilden
- **Intrinsische Aktivität**
 - Maß für die Fähigkeit eines Medikamenten- Rezeptor-Komplexes eine bestimmte pharmakologische Wirkung zu erzielen
- **Agonist**
 - Substanz besitzt Affinität zum Rezeptor und löst eine intrinsische Wirkung aus



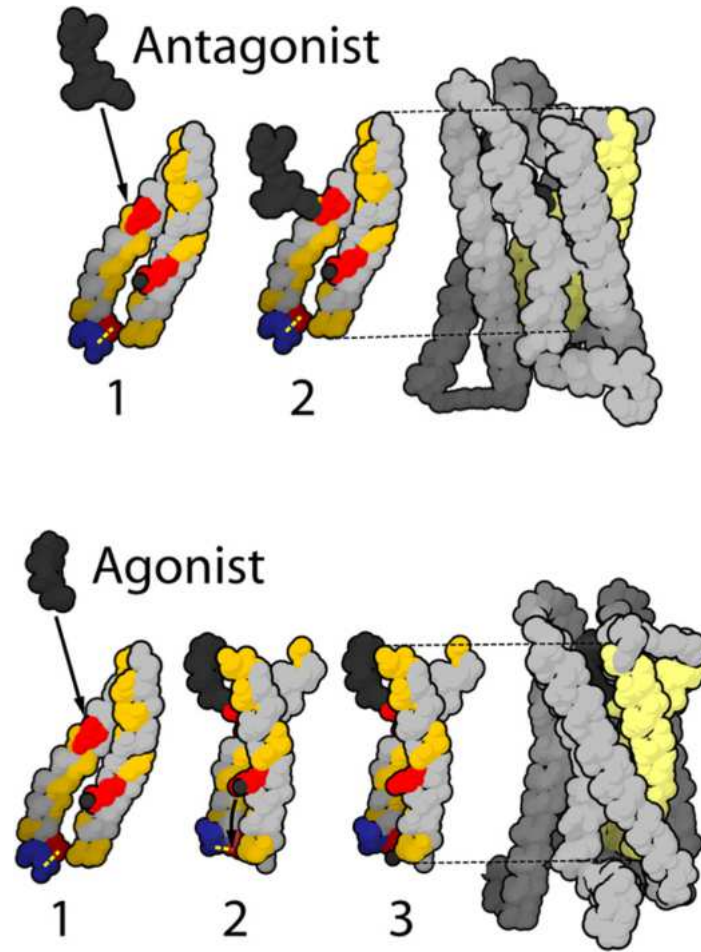
Wirkungen an Opioidrezeptoren

- **Agonisten**
 - Bindung und Stimulation am Rezeptor; maximale Antwort
endogene Agonisten: β -Endorphine, Enkephaline, Dynorphin,
exogene Agonisten: z.B. Morphin, Fentanyl, Piritramid
- **Antagonisten**
 - Bindung, jedoch keine Stimulation am Rezeptor; kompetitive Aufhebung des agonistisch Effektes.
Z.B. Naloxon
- **Partial Agonisten**
 - Bindung und Stimulation am Rezeptor, jedoch Ceiling-Effekt (=submaximale Stimulation).
Z.B. Buprenorphin
- **Agonisten - Antagonisten**
 - Sowohl agonistische (Kappa- Rezeptor) als auch antagonistische (μ – Rezeptor) Wirkungen.
Z.B. Pentazocin, Nalbuphin



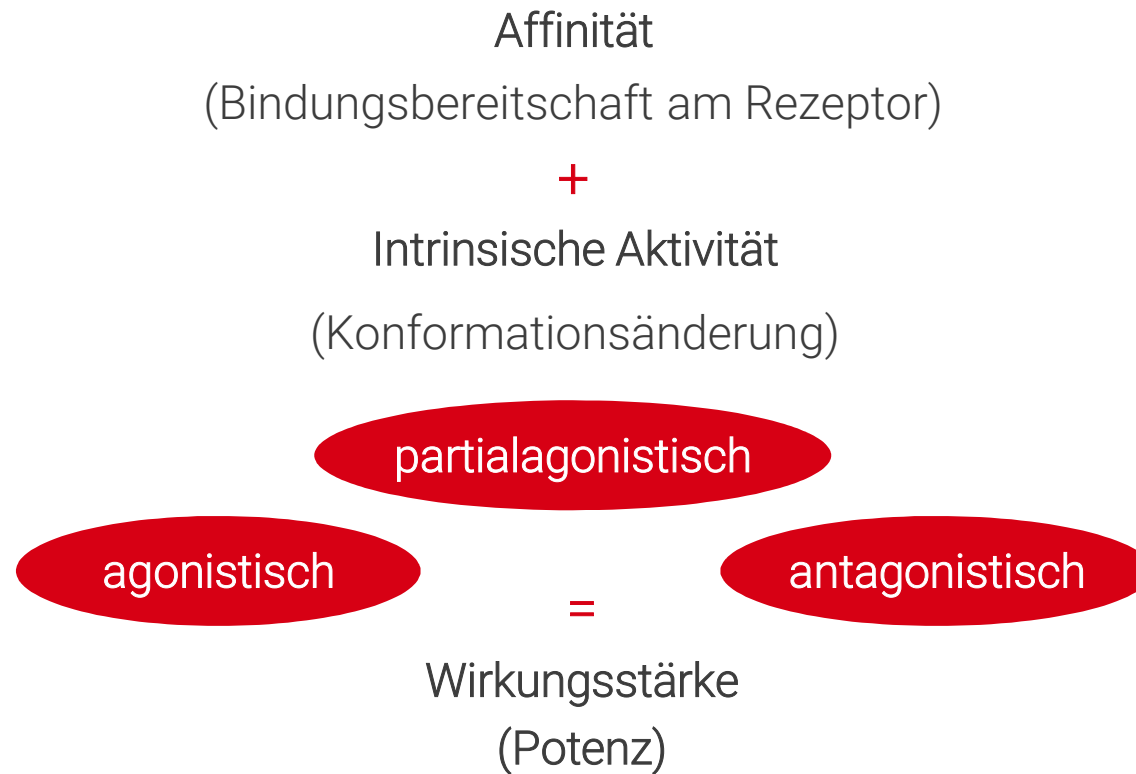
Opioide

KONFORMATIONÄNDERUNGEN DES MY-REZEPTORS BEI LIGANDENBINDUNG

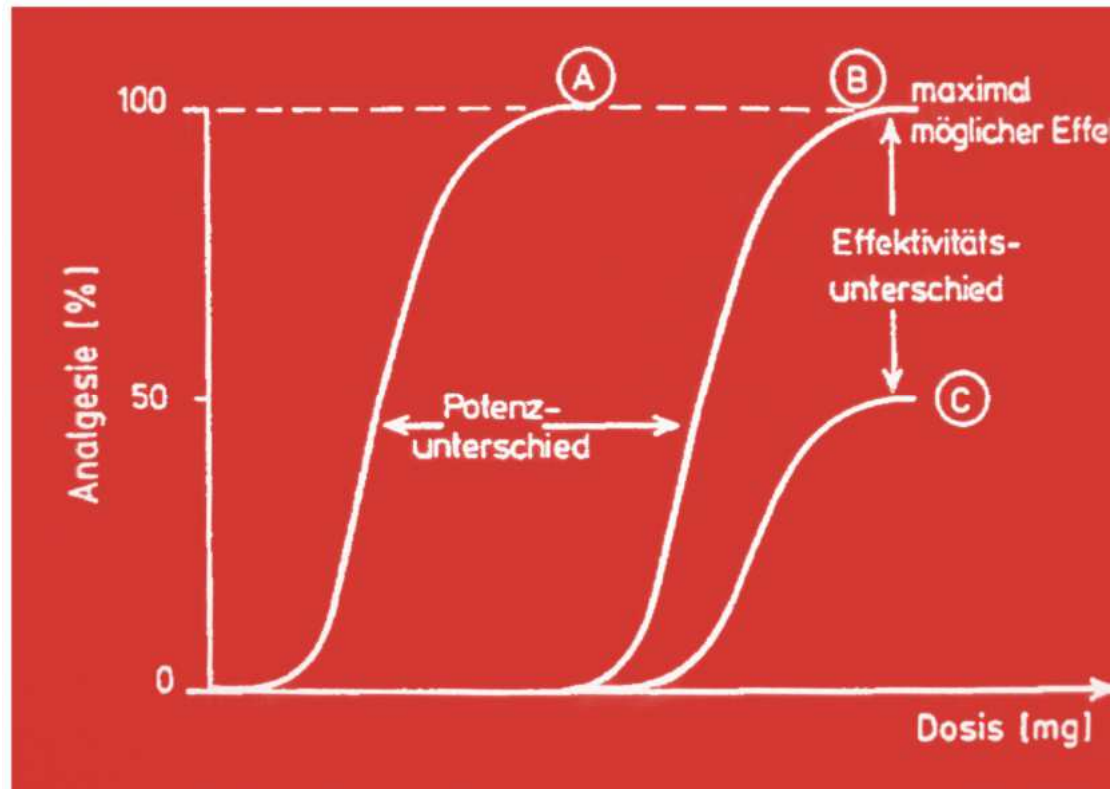


Opioide

WIRKSTÄRKE



Potenz- und Effektivitätsunterschied





Opioide

KLASSIFIKATION

WHO-Stufe II

schwach

z.B.

Tramadol

Tilidin

(Codein/DHC)

WHO-Stufe III

stark

z.B.

Morphin

Methadon

Hydromorphon

Oxycodon

Fentanyl

Buprenorphin

Tapentadol

Besonderheiten der Opioide



Tramadol – „der doppelt Wirksame“

- Opioidrezeptor – Agonist (Tramadol und Metabolit)
- Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin/ Serotonin (Tramadol)
- Bioverfügbarkeit 70-90 %
- Metabolismus: CYP2D6 in aktiven Metaboliten (O-Desmethyl-Tramadol; M1). CAVE:

- Poor Metabolizer (10%) => 30% geringere Wirkung
- Ultra rapid Metabolizer (5%) => starke und kurze Wirkung!



Risks of Codeine and Tramadol in Children

In April 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a new warning about use of codeine and tramadol in children and teens.

Background on Codeine and Tramadol

Codeine and tramadol are **opiates**, which are a group of medications generally used to treat pain. Codeine also acts as a cough suppressant and is found in some cough and cold medications. Although both codeine and tramadol are effective for treating pain and cough, like other opiates, they can have serious side effects. The main side effect is sleepiness, which can range from mild to extreme. In cases of overdose, these medications can slow breathing or cause it to stop altogether, which can be life-threatening. As with other opiates, there is also a risk of becoming dependent on the medication with repeated use.

In the United States, codeine and tramadol, like other opiates, are controlled substances, and a special controlled substance medical license is required to prescribe them. However, codeine and tramadol tend to be more commonly prescribed than other opioid medications such as hydrocodone or oxycodone. Because of this, some patients think that codeine and tramadol do not carry the same risks as other prescription opiates.

Safety Concerns

In April 2017, the FDA issued a new warning that recommends against use of codeine and tramadol in children younger than 12 years. The FDA also warns against use in breastfeeding women because of possible harm to infants. For teens aged 12 to 18 years, the FDA warns against using codeine and tramadol if there is a history of obesity, obstructive sleep apnea, or severe lung disease. In particular, neither codeine nor tramadol should be given to children or adolescents as a pain medication after surgery to remove the tonsils or adenoids.

Alternative Treatments

To treat pain, acetaminophen (Tylenol) and ibuprofen (Advil or Motrin) are safe for children when taken in the correct weight-based dose. Ibuprofen should not be given to infants younger than 6 months. To treat cough, natural remedies such as steam, extra fluids, honey (for children older than 1 year), and gargling (for older children) are safe options. Cough medications are generally not recommended for children younger than 4 years. Ask your pediatrician for more information about safe alternatives to codeine and tramadol in children.

Author: Jill Jin, MD, MPH
Source: US Food and Drug Administration



The Bottom Line

Tramadol and codeine should never be given to children younger than 12 years or taken by breastfeeding women. Always keep all adult medications out of reach of children. When traveling, make sure to read labels carefully because some cough and cold medications that are sold over the counter in other countries may contain codeine.

FOR MORE INFORMATION

US Food and Drug Administration
www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm315492.htm

To find this and other JAMA Patient Pages, go to the For Patients collection at jmanetworkpatientpages.com.

The JAMA Patient Page is a public service of JAMA. The information and recommendations appearing on this page are appropriate in most instances, but they are not a substitute for medical diagnosis. For specific information concerning your personal medical condition, JAMA suggests that you consult your physician. This page may be photocopied noncommercially by physicians and other health care professionals to share with patients. To purchase bulk reprints, call 312/464-0776.



Brian Anderson

Paediatr Anaesth. 2017 Aug;27(8):785-788. doi: 10.1111/pan.13190.

Tramadol: keep calm and carry on.

Anderson BJ¹, Thomas J², Ottaway K¹, Chalkiadis GA³.

Author information

- 1 Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine and Health Science, University of Auckland, Auckland, New Zealand.
- 2 Department of Anaesthesia, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand.
- 3 Department of Paediatric Anaesthesia and Pain Management, Royal Children's Hospital, Parkville, Vic, Australia.



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE





Tilidin/Naloxon (Valoron N)

„NR. 1 BEI BEHINDERTEN KINDERN“

- Opioidrezeptor – Agonist + Antagonist (Tilidin + Naloxon)
- Bioverfügbarkeit 98% (Nortilidin)
- WD: 2 - 4 Std., 8-12 Std. retardiert
- Naloxon!
 - Oral: hoher First-Pass-Effekt.
 - i.v.: Antagonist bei opioidgewöhnten Patienten
- Dosierung: 6 (-10) mg/kg/d; max TD: 600 mg
- Kommentar:
 - Therapie in höheren Dosierungen (> 600 mg) problematisch (Naloxon-Kummulation)
 - Cave Tropfen haben hohes Abhängigkeitspotential
 - Nr. 1 bei behinderten Kindern



Morphin

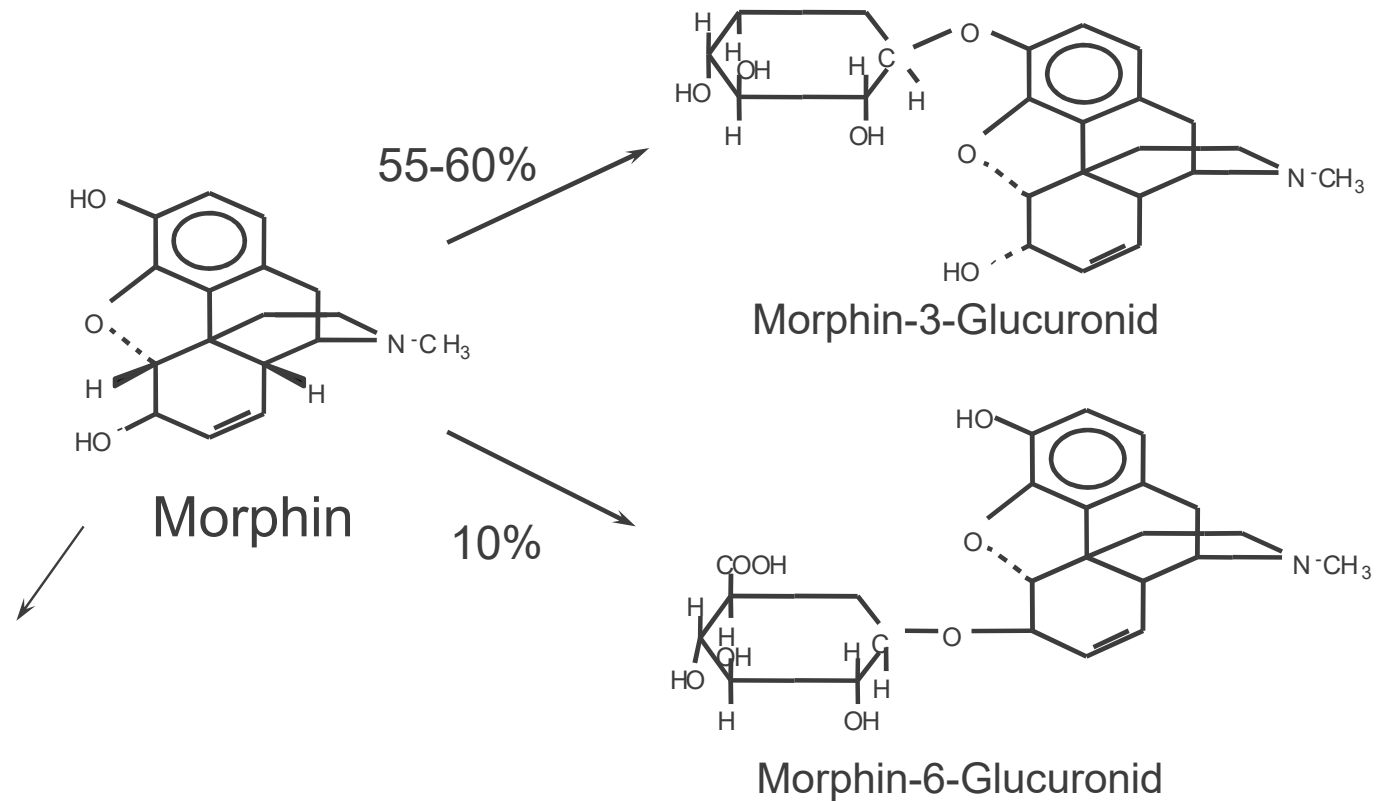
„DER GOLDSTANDARD“

- μ -Opioidrezeptor – Agonist
- oral, rectal, intravenös, subcutan, peridural, spinal
- orale Bioverfügbarkeit nur ca. 30%
- Pharmakokinetik erreicht mit 6 Monaten Erwachsenenenniveau
- WD: 4 Std., Retardtablette: 8 - 12 – 24 Std.
- max. TD: keine; NW: bekannt
- in vitro chemotaktischen Eigenschaften neutrophiler Granulozyten reduziert (klinische Bedeutung unklar)
- May delay wound healing (Martin et al. 2010)

Morphin - Pharmakokinetik



- Normorphin (4%)
- Morphin-3-Sulfat (5%)
- Morphin-3,6-Diglucuronid (<1%)





Piritramid (Dipidolor)

„DER NICHT-MISCHBARE“

- μ -Opioidrezeptor - Agonist
- Metabolisierung ausschließlich hepatisch, nur 4% renal
- WD: 4 - 6 Std.
- nur i.v. Gabe möglich (1 Amp.= 15 mg)
- max. Tagesdosis: keine
- NW wie Morphin
- Kommentare
 - Längere Wirkdauer als Morphin
 - Schneller Wirkeintritt (Aufwachraum)
 - CAVE: Nicht kompatibel mit anderen Infusionen/Medikamenten

Tapentadol

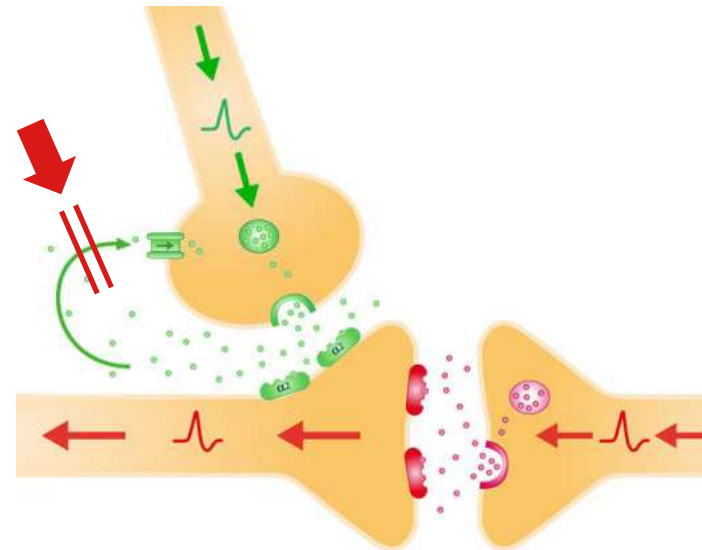


Die Transmitter-Wiederaufnahme (Reuptake) ist eine Funktion zur Beendigung der Transmitterwirkung.

Inaktivierung des Transporters führt zu einer Noradrenalinanreicherung im synaptischen Spalt.

- Wirkung von Noradrenalin am α_2 -Rezeptor
- schmerzhemmender Effekt

Deszendierende Bahnen



Tapentadol



- μ -Agonist
 - Palexia® retard 25-, 50-/ 100-/ 150-/ 200-/ 250 mg
 - Palexia® 50 mg
 - Palexia® Lösung 20 mg/ml
- Keine Oxydation (Phase 1, CYP-450-Metabolismus), sondern Phase 2 Metabolismus (Glucuronidierung in Tapentadol-O-Glucuronid)
 - Kein aktiver Metabolit, geringes Risiko der Arzneimittelinteraktion
- Keine QT Verlängerung
- Keine Akkumulation bei Niereninsuffizienz
- Kein Ceiling Effekt

- Tapentadol:Oxycodon 5-7 : 1 (Bsp. 50 mg zu 10 mg po)
- Tapentadol:Morphin 2-3,5 : 1 (Bsp. 75 mg zu 20 mg po)





Oxycodon

„DER UMWORBENE“

- μ -Opioidrezeptor – Agonist
- Bei oraler Gabe doppelte Potenz von Morphin
- Bioverfügbarkeit 60-90%
- Metabolismus durch **CYP2D6** zu Oxymorphon (analgetisch ebenfalls wirksam) und über **CYP3A4** zu Nor-Oxycodon (nicht wirksam) => genetisch Polymorphismen und Arzneimittelinteraktionen
- Oxycodon: duale Freisetzungskinetik
 - (initial: HWZ: 0.6 h, dann 6.9 h)
 - rascher Wirkeintritt
- NW wie Morphin UND dosisabhängige QTc Verlängerung bei Erwachsenen
- Kommentar:
 - Naloxon als TARGIN (per Os)(Cave max. 80 mg/d)

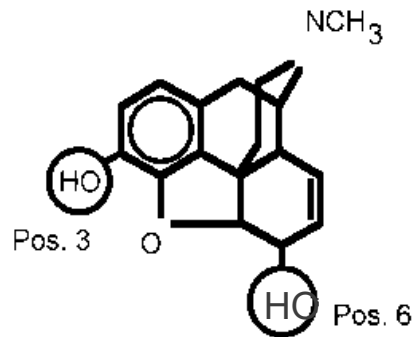




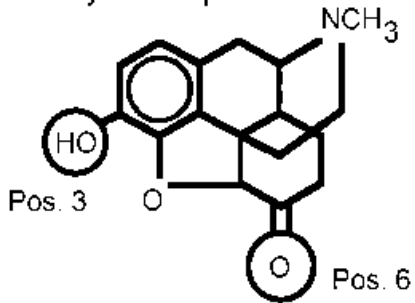
Hydromorphon

„DER ERSTE ROTANT“

Morphine



Hydromorpnone



Opioidrezeptor-Agonist, 1920 erstmals synthetisiert

- Oral, iv, sc möglich

Pharma

- Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe 30-50%
- Hepatisch metabolisiert zu Hydromorphon-3-Glucoronid (H-3-G; analgetisch inaktiv), Dihydromorphon (<1 %) und Dihydroisomorphon (1 %)
- H-3-G: renale Elimination, bei Kumulation neuroexcitatorisch!

Klinik

- Wie Morphin iv, unretardiert, retardiert (12h, 24h)
- 5 bis 7,5 mal potenter als Morphin
- Kommentar: Palladon kann geöffnet und über Joghurt gestreut werden

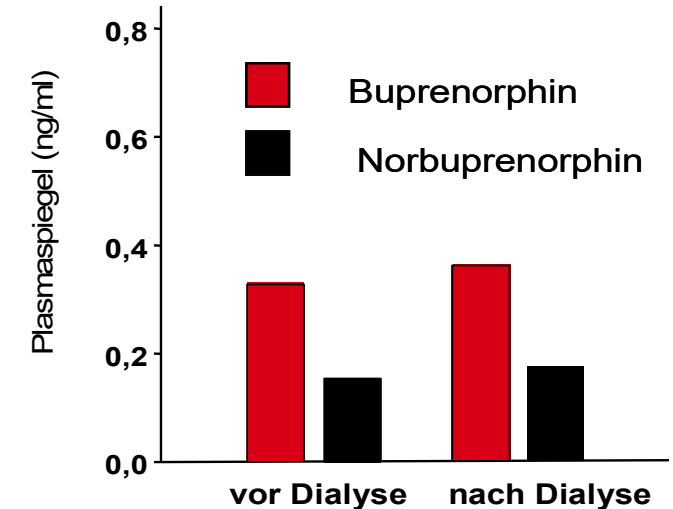




Buprenorphin

„DER GEMISCHTE“

- Ausgangsstoff Opiumalkaloid Thebain
- Nicht gut beschreibbar als Antagonist oder Agonist
=> am ehesten μ -Agonist, κ -Antagonist
- Partieller oder kompletter Agonist
=> am ehesten partieller μ -Agonist
- Hoher First-Pass Effekt
- Bei s.l. Gabe 25-40x höhere analgetische Potenz als Morphin p.o.
- Lange Verweildauer an Opioid-Rezeptoren
- Elimination von Nierenfunktion unabhängig



Inhaltsstoffe des Opiums

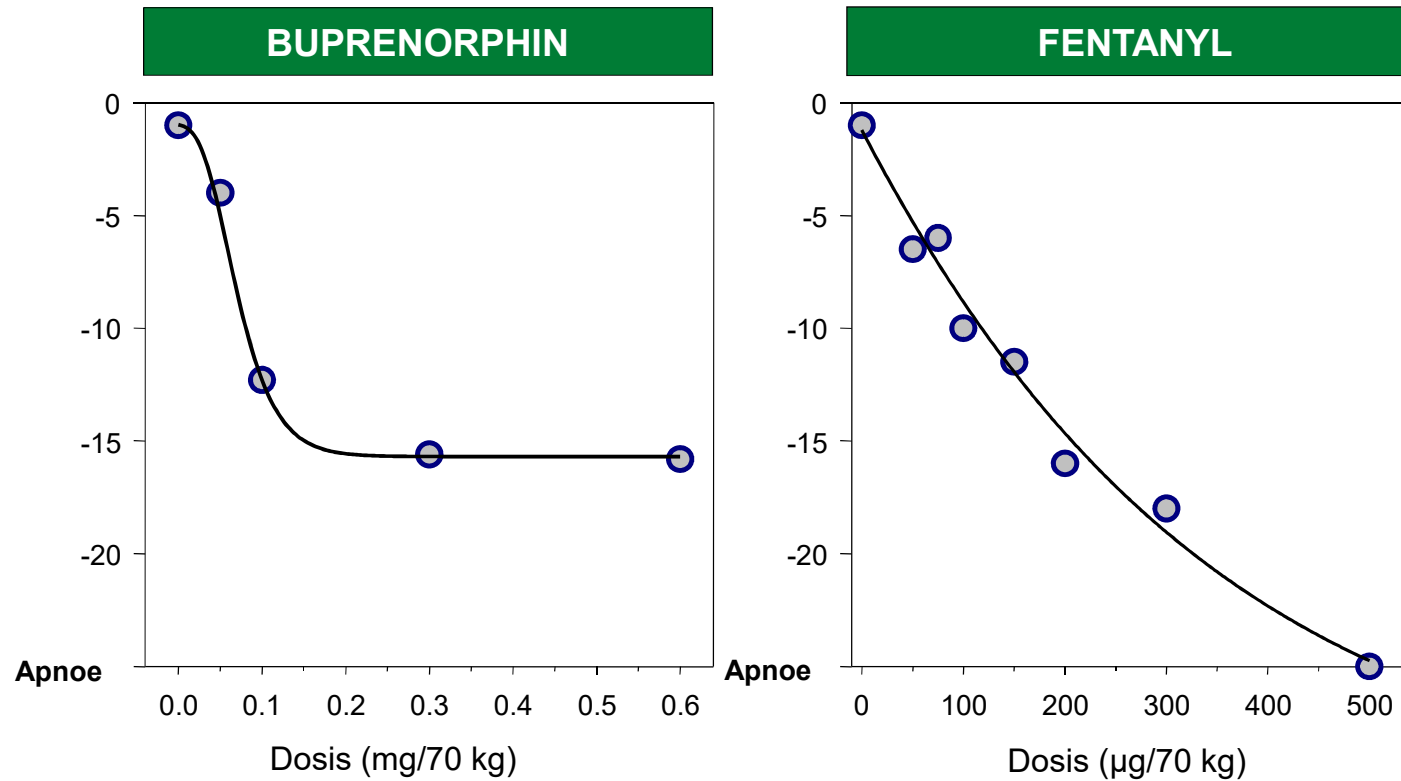
- Morphin 10 %
- Thebain 0.2 %
- Codein 0.5 %





Buprenorphin

RESPIRATORISCHE EFFEKTE (1)



Werbung I



WICHTIG

Informationen zur Atemdepression bei Opioiden für eine effiziente Schmerztherapie

Transtec PRO[®]
Das Original von Grünenthal



Atemdepression: ein Risiko der opioiden Schmerztherapie



Atemstillstand – eine in der Schmerztherapie oft vermeidbare Komplikation

Wie Sie wissen, handelt es sich bei Opioiden um äußerst stark wirksame Analgetika.

Ihre lebensbedrohliche Nebenwirkung ist die Atemdepression, da Opiode nicht nur die Schmerzen, sondern auch die für unsere Atemaktivität zuständigen Reize unterdrücken.*

Diese Wirkung kann unter Umständen sogar zu einem intubationspflichtigen Atemstillstand führen.

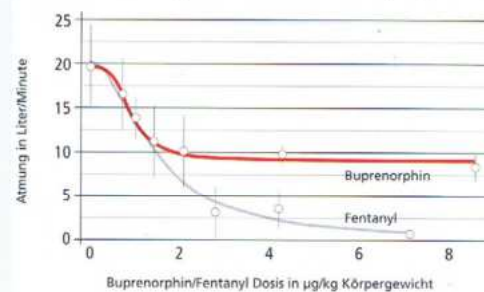
Zu Atemdepressionen kann es dann kommen, wenn eine Überdosierung mit Opioiden vorliegt oder diese mit anderen atemdepressiv bzw. sedativ wirkenden Arzneimitteln kombiniert werden.

Werbung III



Transtec PRO®: die sichere Lösung

Konzentrationsabhängigkeit der maximalen Atemdepression²³



Nach Dahan et al., 2005

Buprenorphin führt auch bei maximaler Dosierung nur zu einer teilweisen Atemdepression im Vergleich zu einem vollen Agonisten, wie Fentanyl.
(Quelle: Dahan A et al., Br J Anaesth 2005; 94(6): 825-834)

Dank des Wirkstoffs Buprenorphin zeigt Transtec PRO® in Bezug auf die Atemdepression einen Ceiling-Effekt.

Dabei hat es jedoch im Gegensatz zu anderen starken Opioiden keinen Sättigungseffekt hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit.

Die relative Sicherheit bzgl. Atemdepression nimmt mit Dosiserhöhung zu.

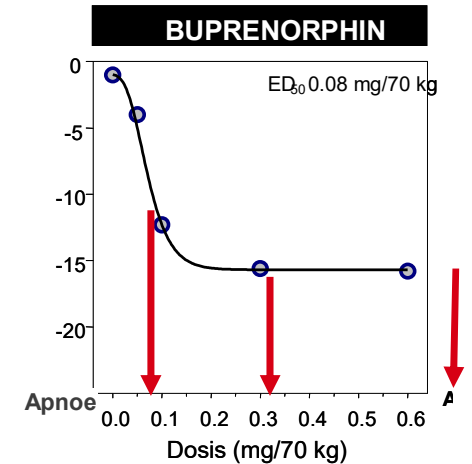




Buprenorphin

RESPIRATORISCHE EFFEKTE (2)

- Kinder/Jugendliche: Buprenorphin sedierender als Morphin (Hamunen et al)
- Stärkerer Abfall der Atemfrequenz als unter Morphin (Maunuksela et al)
- Lebensbedrohliche Atemdepression beobachtet (Zanette et al)
- Schwere Atemdepression unter transdermaler Therapie (5µg/h; 40 kg)



- Fentanyl-Narkose
- Diazepam PraeMed

- Lissencephalie
- Vortherapie Tilidin 300 mg/d
- Oxcarbazin, Valproat



Synthetische Opioide

FENTANYL

- V.a. intraoperativ, z.T. sehr kurze Wirkdauer
- Fentanyl – „der Potente“
 - analgetischen Potenz: 50- bis 100-mal höher als Morphin, 500 mal höhere Fettlöslichkeit
 - Auch transdermal, buccal, intranasal, ...
 - Metabolismus hepatisch durch Cytochrom-P450-Systems (CYP3A4) (Nor-Fentanyl); 5% unverändert renal eliminiert
 - Induktion von CYP3A4 durch Alkohol; Inhibition durch Fluconazol, Omeprazol, Cimetidin (Sassoon et al. 2006)
 - Eliminations-Halbwertszeit altersabhängig,
 - Frühgeborenen (>20 h)
 - Erwachsene 1 - 4 h
 - lange kontextsensitive Halbwertszeit nach Dauerinfusion
 - relativ unabhängig von Nierenfunktion





Fentanyl (Durogesic[®] SMAT)

BUPRENORPHIN (TRANSTEC[®] PRO, NORSPAN[®])

- Auf intakte, trockene und gering behaarte Haut kleben
- Beim Pflasterwechsel Applikationsort wechseln



Durogesic[®] SMAT



Transtec[®] Pro



Umstellung auf Fentanyl oder Buprenorphin Pflaster (TTS)

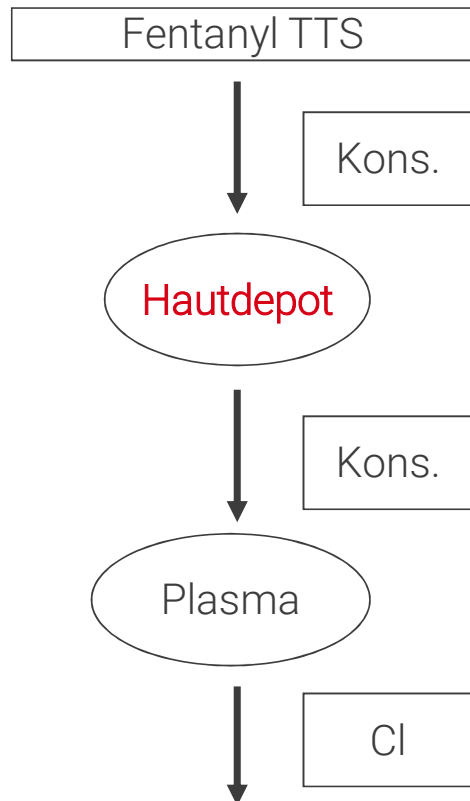
VERFÜGBARKEIT UND ÄQUIVALENZDOSIERUNGEN

- Fentanyl
 - Durogesic® SMAT 12µg/h; 25µg/h; 50µg/h; 75µg/h und 100µg/h (alle 48h)
- Buprenorphin
 - Transtec® Pro 35µg/h; 52,5µg/h und 70µg/h (2 x/Woche)
 - Norspan® 5µg/h, 10µg/h und 20µg/h (alle 7 d)

Tägliche orale Morphinäquivalenzdosis (mg/d)	Fentanyl TTS (µg/h)	Buprenorphin TTS (µg/h)
30	12,5	10-20 ?
60	25	25-35 ?



Fentanyl TTS – Pharmakokinetik



Einfaches PK-Modell

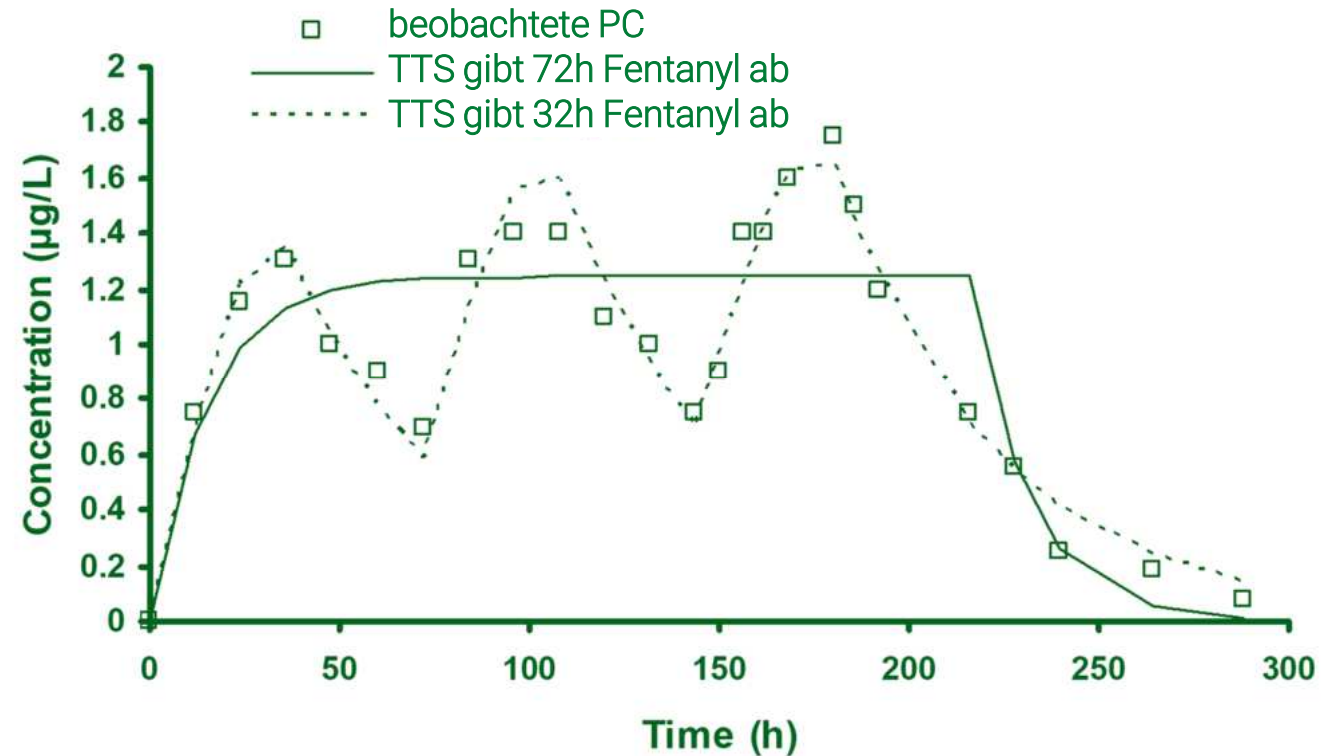
- Konstante Abgabe vom TTS ins Hautdepot
 - Bei Fieber gesteigert
- Konstanter Übergang Hautdepot => systemische Zirkulation
 - Wirkung im Mittel nach 12 h (min. 4 bis max. 24 h)
- Elimination von Fentanyl (CL)
 - altersabhängig



Fentanyl TTS – Pharmakokinetik

Bei wiederholter Gabe
(3 x 72h)

- Vorhersage und Beobachtung nicht übereinstimmend
- Wirkstoffabgabe eher 32h als 72h





Intranasales Fentanyl

INSTANYL UND ANDERE

Instanyl® Wirkstärken	Packungsgrößen* (Dosen pro Packung)	PZN	AVP**
50 µg	10	1304943	126,96 €
	20	1304989	244,28 €
	40	1324621	478,93 €
100 µg	10	1324644	126,96 €
	20	1324733	244,28 €
	40	1327915	478,93 €
200 µg	10	1341430	126,96 €
	20	1341447	244,28 €
	40	1341737	478,93 €

* Alle Packungsgrößen N1 **AVP = Apotheker-Verkaufspreis, gemäß Lauertaxe Stand 01.09.2009



IV Fentanyl
Instanyl
PecFent

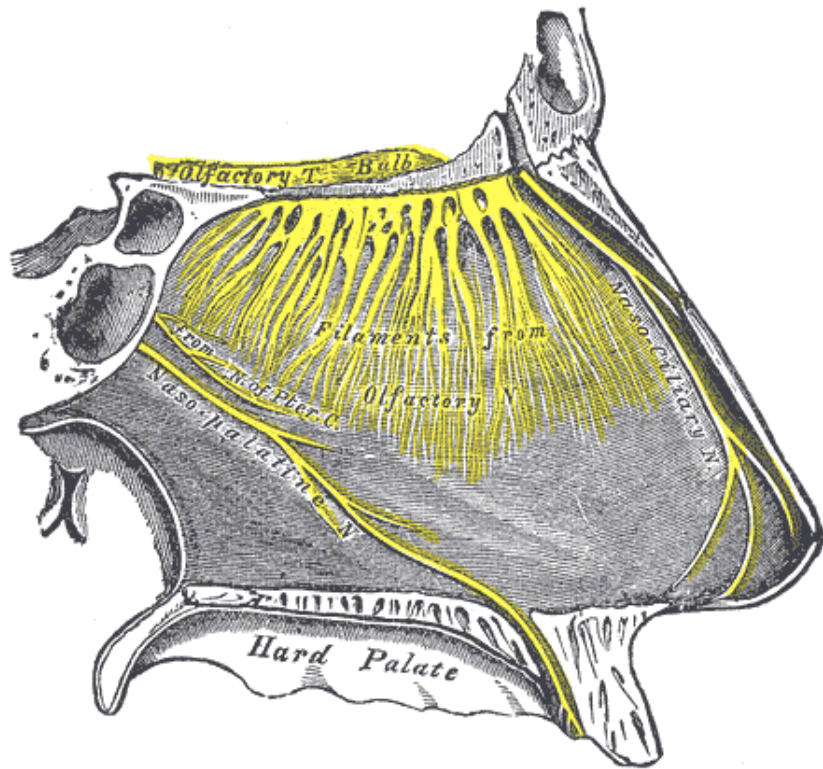
50 µg/ml
500 bis 2000 µg/ml
1000 bis 4000 µg/ml



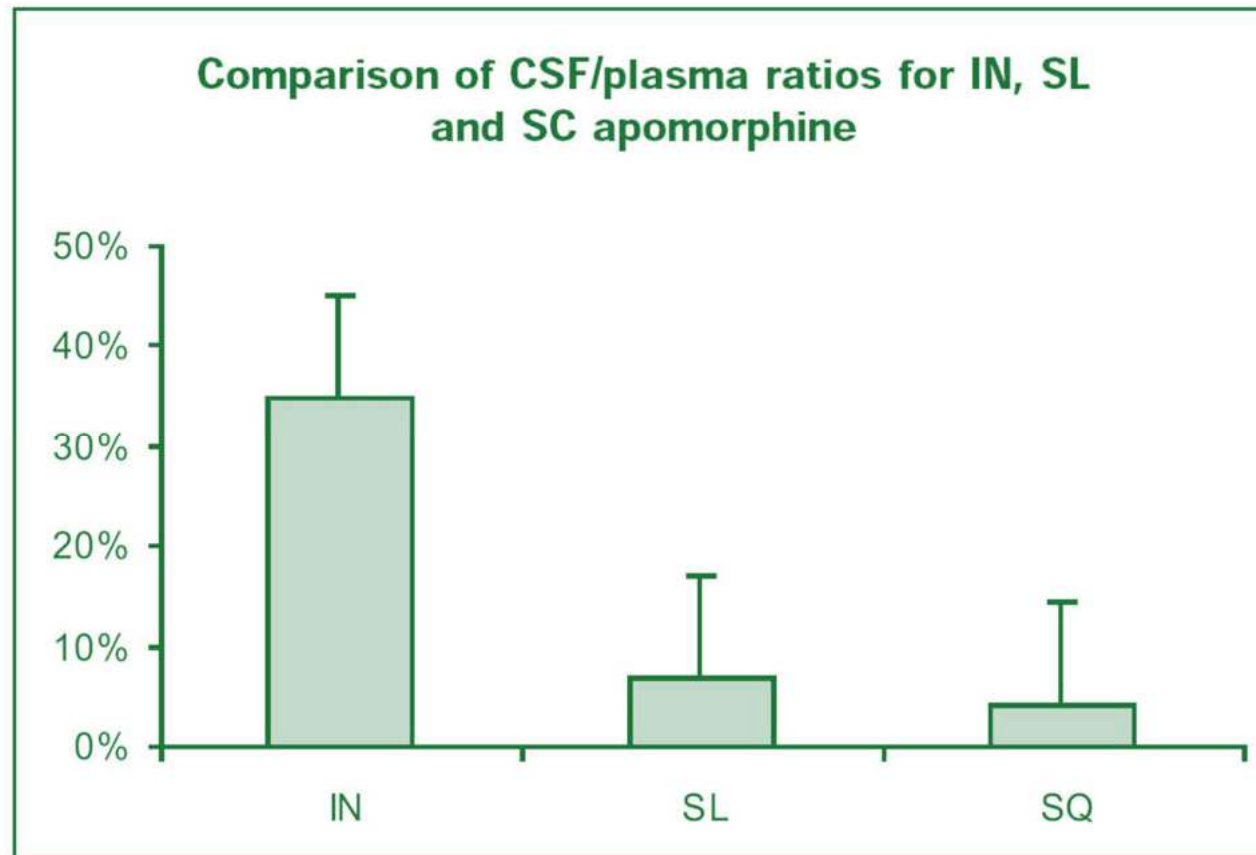
Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE

uni^{versität}
Witten/Herdecke

Anatomie



Pharmakokinetik



FALSCH



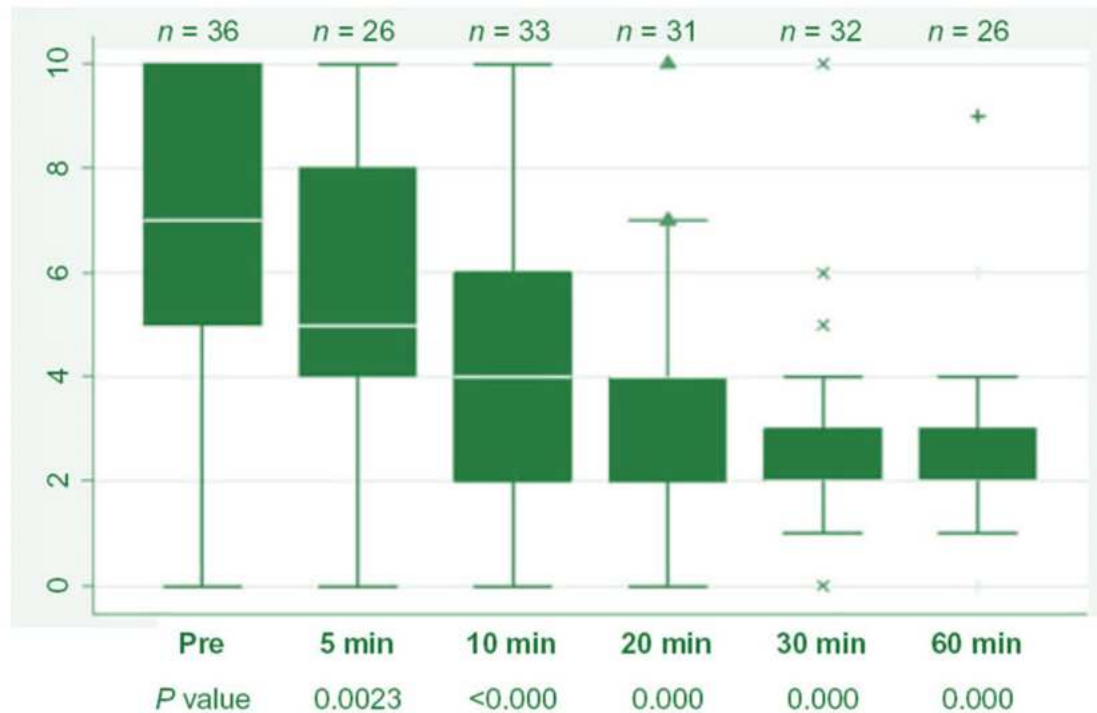
Richtig: www.intransal.net





Anschlagzeit – Kinder

- 5-18 Jahre, 1,5 µg/kg, ED, Lösung 50 µg/ml





Case report

Intranasal flumazenil and naloxone to reverse over-sedation in a child undergoing dental restorations

CHRISTOPHER HEARD MD*, PAUL CREIGHTON DDS†
AND JERROLD LERMAN MD FRCPC FANZCA‡

**Department of Pediatric Anesthesiology and Division of Pediatric Critical Care, †Department of Pediatric Dentistry and ‡Department of Pediatric Anesthesiology, Women & Children's Hospital of Buffalo, Buffalo, NY, USA*

- Flumazenil IN: 40 µg/kg
- Naloxon IN: 30 µg/kg



Fentanyl buccal (Effentora)/sublingual (Abstral)





Fentanyl **buccal**: Effentora

- Fentanyl schwache Base (pKa 8,4),
löst sich nicht im wässrigen Speichel
- Ionisierte, weniger lipophile Form löst sich
- **OraVescent Technologie**: pH-Änderung,
leichter Brauseeffekt





Fentanyl **sublingual**: Abstral

Using 100-mcg tablets

100 mcg
1 x 100-mcg tablet

200 mcg
2 x 100-mcg tablets

400 mcg
4 x 100-mcg tablets

Using 200-mcg tablets

200 mcg
1 x 200-mcg tablet

400 mcg
2 x 200-mcg tablets

600 mcg
3 x 200-mcg tablets

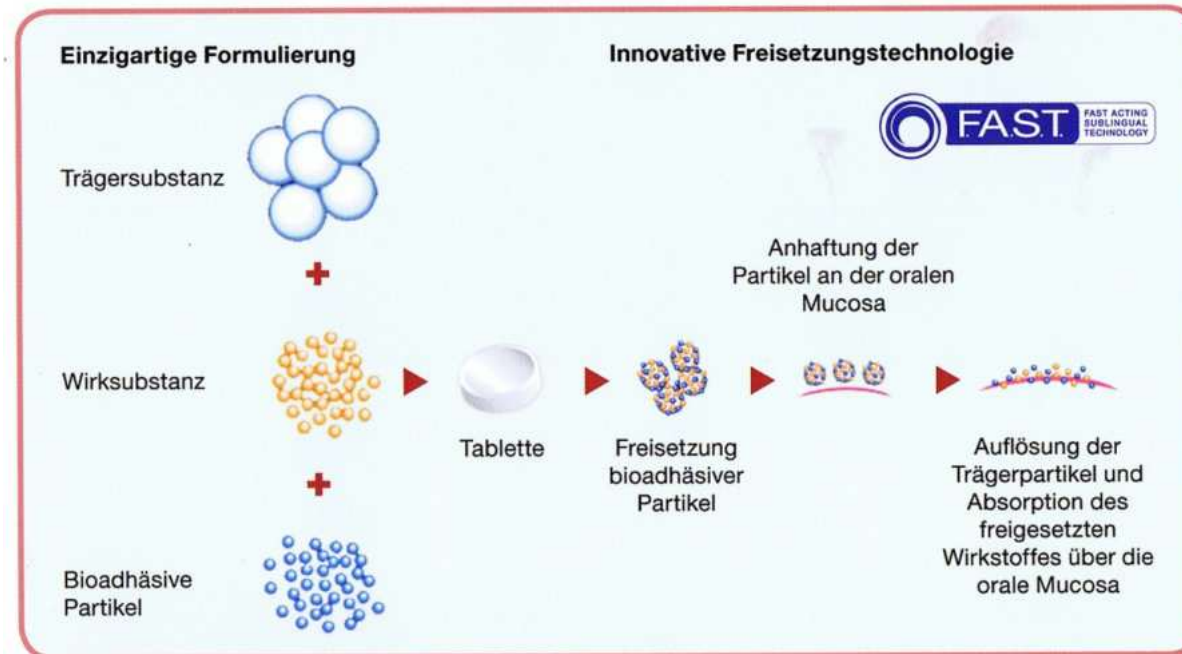
800 mcg
4 x 200-mcg tablets

Available dosage strengths

100 mcg **200 mcg** **300 mcg** **400 mcg** **600 mcg** **800 mcg**



Fentanyl **sublingual**: Abstral

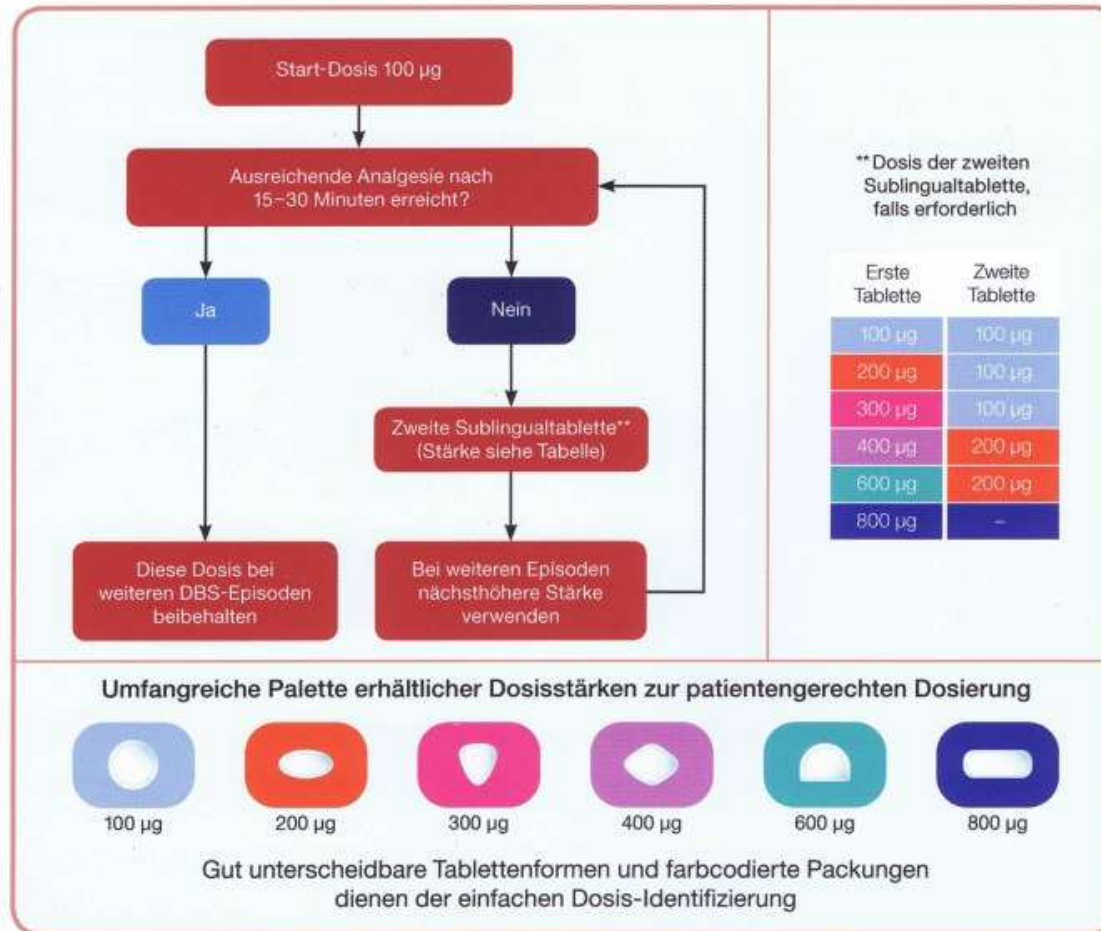


- FAST Galenik: mukoadhäsiver Hilfsstoff => Kollidon
- Lipophiles Fentanyl mit Mannitol ummantelt



Fentanyl **sublingual**: Abstral

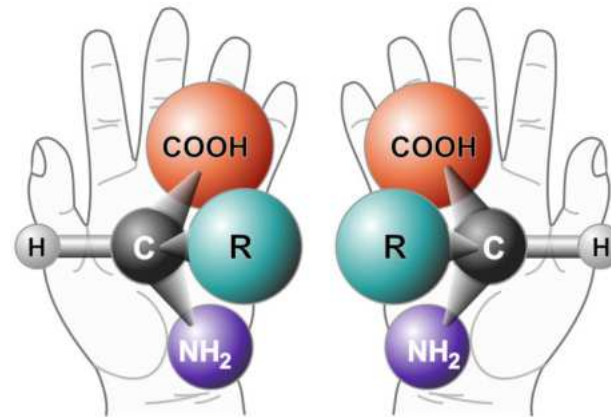
Abstral®-Titrationsschema¹





Methadon

- Methadon ist ein Racemat
 - Ein Racemat (auch Razemat; von lat.: acidum racemicum = Traubensäure, mit der die erste Racemat-Trennung gelang) ist eine äquimolare Mischung der beiden Enantiomere einer chiralen Verbindung
 - Enantiomere: möglicherweise gleiche physikalische, aber unterschiedliche physiologische Eigenschaften
- Rechts – Isomer (Wirkungen unklar) und
- Links – Isomer (Levomethadon)





Levomethadon // Methadon

„DER EXPERTE“

- lipophiles, starkes Opioid
- hohe orale Bioverfügbarkeit (80-90%, schon im Magen): schneller Wirkeintritt (nach Erstgabe 0,5-1 h; Peak 2,5-4h)
- Wirkdauer zu Beginn 3-6h, im Therapieverlauf 8-12h: Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 8 und 80 h
- Lebermetabolismus: P450 Cytochrom (CYP 450)
 - CYP3A4 >> CYP1A2 > CYP2D6 (CYP3A4 Aktivität zeigt riesige interindividuelle Aktivität)
- Keine aktiven Metaboliten und PK unabhängig von Nierenfunktion
- μ -Agonist, delta-Agonist, Wirkung am NMDA-Rezeptor-Kanal und Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Serotonin

Levomethadon // Methadon

„DER EXPERTE“

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
 - beschleunigen Metabolismus
- Amitriptylin, Cimetidin
 - Verringern Metabolismus
- Dosistitration schwierig
- Mögliche Kumulation in der Einstellungsphase
- Keine „sichere“ Äquivalenzdosierung zu Morphin: 2,5 : 1 bis 14,3 : 1; Median 7,5 : 1



**The Association for
Paediatric Palliative
Medicine**



**Formulary
6th edition
2024**



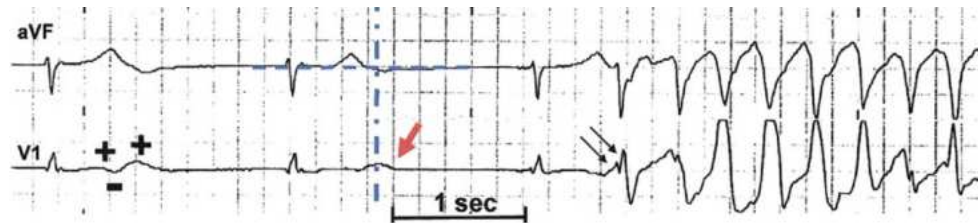
Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE





Methadon QTc-Verlängerung

QTc Verlängerung und Torsades de pointes bei Erwachsenen und Kindern berichtet



- Vorschlag
 - EKG Kontrolle vor Therapiestart und dann in regelmäßigen Intervallen
 - Vermeiden anderer Medikamente, die QTc Prolongation machen ("CERT" list www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm)
 - Erythromycin, Haloperidol, Granisetron, Chloral Hydrate, Ondansetron, Risperidon

Sticherling et al. Swiss Med Wkly 2005; 135:282. Bittar et al. Med Suisse 2002; Suppl. 8:365. 103:321. De Bels et al. Ann Intern Med 2003;E156. Gil et al. Am J Cardiol 2003; 92:995. Krantz et al. Ann Intern Med 2002; 137:501. Sala et al. Ann Intern Med 2003; 139:W64. Piquet et al. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:446. Pearson et al. Pharmacoepedemiol Drug Saf 2005; 14:747. World Health Organization WHO Pharm NewsI 2006; 5:3. Violand et al. Swimedic 2005; 1:19. Ehret et al. Arch Intern Med 2006; 166:1280. Wheeler et al. Ped Crit Care Med 2006; 7:83



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE





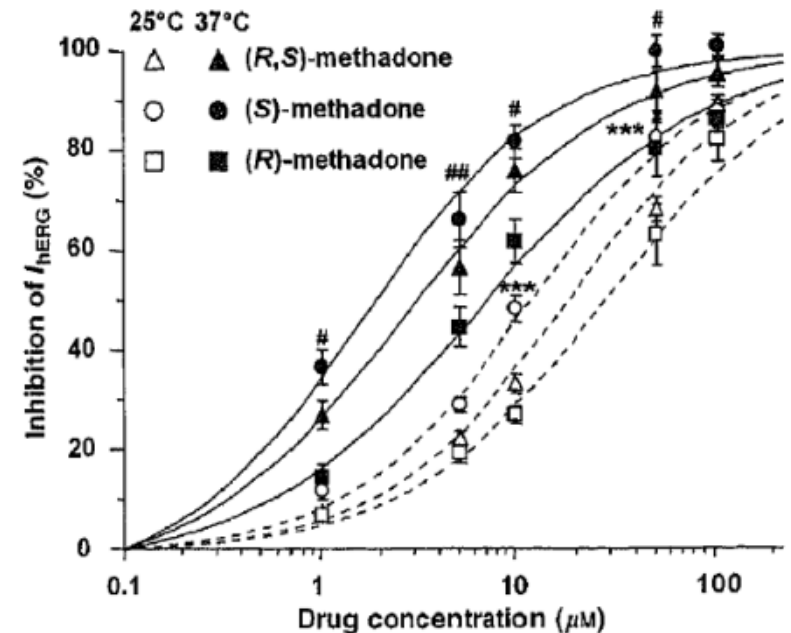
Methadon QTc-Verlängerung

- Hintergrund

- hERG k-Kanal verantwortlich für Repolarisation
- Mutations des hERG k-Kanals => Kongenitales QT-Syndrom, Risiko maligner Arrhythmien (Torsade de pointes)
- **R-Methadon** >>> L-Methadon und andere Medis **blockieren** hERG k-Kanal
- Risikofaktoren:
 - Hohe Methadondosis
 - CYP2B6 Polymorphismus (slow metabolizers => hohe R-Methadon Konzentrationen)
 - Niedriger Serumspiegel Ca⁺⁺, K⁺
 - Ko-Medikation

- Therapeutische Alternative

- L-Methadon (Levomethadon)



Levomethadon

TITRATIONSSCHEMATA

Wechsel über 3 -7 Tage (OMÄD = Orale Morphin Äquivalent Dosis)

- 30% Reduktion von Morphin am ersten Tag, dann weiter nach Klinik
- OMÄD 30-90 mg/d => Umrechnung 8:1 (Morphin:Levomethadon)
- OMÄD 90-300 mg/d => Umrechnung 12:1
- OMÄD >300 mg/d => Umrechnung 16:1
- OMÄD 601-800 mg/Tag => Umrechnung 24:1 (Ayonride)
- OMÄD 601-1000 mg/Tag => Umrechnung 30:1
- Bei Dosierungen der OMÄD über 1.000 mg/Tag Umrechnungsfaktor weiter erhöhen.
- CAVE: orale Anfangsdosis Levomethadon
 - 7,5 mg/d bei Kindern < 15 Kg Körpergewicht
 - 15,0 mg/d bei schwereren Kindern und Jugendlichen nicht überschreiten
- Opioid für Durchbruchschmerz ansetzen
- Nach frühestens drei Tagen Levomethadon alle 8 h und ggf. Rescue (1/10 der Tagesdosis)
- Levomethadon 5 bis 28 mal potenter

The Association for
Paediatric Palliative
Medicine



Formulary
6th edition
2024



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE

Ripamonti et al. J Clin Oncol 1998;16: 3216-3221. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. Med J Aust. 2000;173:536-40

uni
versität
Witten/Herdecke



Neue Ideen zu Methadon

DIE EXTREM NIEDRIGE DOSIS

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume XX, Number XX, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0098

Brief Report

Very-Low-Dose Methadone To Treat Refractory Neuropathic Pain in Children with Cancer

Kevin Madden, MD and Eduardo Bruera, MD

- Therapieresistente neuropathische Schmerzen nach Vincristin
- Methadon 0,03 bis 0,04 mg/kg/Dosis 2 x/d = 0,06 bis 0,08 mg/kg/d p.o.
- Guter Erfolg
- Dosis musste über 1 Jahr nicht gesteigert werden
- Methadon nach 1 Jahr abgesetzt



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



(Levo-) Methadon

BEI OPIOIDINDUZIERTER HYPERALGESIE

Sabatowski R, Kasper SM, Radbruch L. Patient-controlled analgesia with intravenous L-methadone in a child with cancer pain refractory to high-dose morphine. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 3-5

- Case report
 - Junge, 8 Jahre alt, Neuroblastom
 - iv PCA Morphin 2450 mg/d
 - Starke Schmerzen
 - NW: Myoklonus, Halluzination
 - Wie weiter?
 - L-Methadon PCA
 - 4 mg/h (96 mg IV L-Methadon = 192 mg IV Methadon/d (1:13 Methadon:Morphin oder 1:26 L-Methadon:Morphin))
 - Bolus 5 mg
 - Lock out 15 Min.
 - Gute Schmerzkontrolle, keine Steigerung nach Umstellung, keine NW
 - Langsame Steigerung auf zuletzt 186 mg/ L-Methadon pro Tag ohne NW

Levomethadon Präparate



- L-Polamidon Lsg./Tropfen: 1 ml (19-20 Tr) = 5 mg
Levomethadon 1 Tr. = 0,25 mg
- L-Polamidon Injektionslsg.: nicht mehr auf dem Markt

**The Association for
Paediatric Palliative
Medicine**



**Formulary
6th edition
2024**



Differentialtherapie mit Opioiden

Morphin	Standardanalgetikum bei starken Schmerzen
Hydromorphon	Ersatzopioide bei individueller Unverträglichkeit von Morphin
Fentanyl- oder Buprenorphinpflaster	wenn die Einnahme von Tabletten unerwünscht/unmöglich ist und eine stabile Schmerzsituation vorliegt
Fentanyl schnell freisetzend	Durchbruchschmerz, schmerzhaftes Eingriffe
Buprenorphin, Levomethadon	Bei Niereninsuffizienz
Levomethadon	Wechselopioide bei starken oder neuropathischen Schmerzen, insbesondere in der Palliativsituation
Tapentadol	Unklare Indikation
Oxycodon	Unklare Indikation
Piritramid	Behandlung postoperativer Schmerzen